

Oponentský posudek disertační práce

Disertační práce ing. Petry Příbylové-Hřibové „Vliv exprese a polymorfizmu prozánětlivých genů na osud transplantované ledviny“ je věnována aktuální problematice úlohy genů kódujících vybrané prozánětlivé cytokiny, chemokiny a růstové faktory v patogeneze akutní rejekce transplantované ledviny a chronické transplantační nefropatie. Práce je napsána formou komentovaného souboru čtyř prací publikovaných v recenzovaných odborných časopisech s impakt faktorem.

Ve třech publikacích, jejichž je ing. Příbylová- Hřibová první autorkou, byla studována renální exprese mRNA genů pro TGF-beta1, TNF-alfa, interleukin 6, interleukin 10, MCP-1 a RANTES v bioptických vzorcích transplantované ledviny. Expres studovaných genů byla korelována s glomerulární filtrací, proteinurií, histologickým nálezem, imunohistologickým vyšetřením exprese TGF-beta1 a s progresí renální dysfunkce. Zásadním přínosem těchto prací je nový poznatek, že zvýšená intrarenální exprese TGF-beta1 a MCP-1 mRNA při chronické transplantační nefropatii předpovídá vyšší riziko dysfunkce štěpu a jeho zkrácené přežití.

Ve čtvrté práci autoři v rozsáhlé studii splňující současná kritéria pro alelické asociační studie vyvrátili výsledky několika publikovaných prací „prokazujících“ asociaci vybraných polymorfismů s rizikem rejekce transplanované ledviny a podali formální rozbor metodických slabin těchto prací.

Komentář k publikacím sestávající z všeobecného úvodu, diskuse a závěru, je napsán čtivou a srozumitelnou formou bez chyb a překlepů. Rozsah (89 citací) i obsah literatury citované v komentáři dokumentuje orientaci autorky v problematice, přispívá ke srozumitelnosti textu a umožňuje zhodnocení výsledků práce v kontextu světového písemnictví.

Z formálního hlediska lze vytknout jen několik drobností:

- 1) termín „prozánětlivé geny“ použitý v názvu práce a v souhrnu je nevhodný, neboť prozánětlivé účinky nemají v práci studované geny nýbrž jimi kódované proteiny.

Vhodnější je termín „geny kódující humorální mediátory zánětu“.

- 2) str. 2, řádek 19: není vysvětlena zkratka CTN při prvním výskytu
- 3) str. 2, řádek 22: není vysvětlena zkratka ATN při prvním výskytu
- 4) str. 5, řádek 4 a 5: jsou zbytečně použity závorky
- 5) str. 8, řádek 5: haplotyp se uvádí v lomených závorkách

6) chybí seznam použitých zkratk

K disertaci je přiložen seznam 8 publikací v recenzovaných časopisech s impakt faktorem, jejichž je ing. Příbylová-Hřibová autorkou či spoluautorkou. Čtyři z těchto prací nejsou součástí disertace. Dále je přiložen seznam několika desítek prezentací na domácích i zahraničních odborných konferencích.

Z předložené disertace a příloh je zřejmé, že autorka se dobře orientuje ve své výzkumné problematice, ovládá řadu technik molekulární diagnostiky a je schopná prezentovat i publikovat výsledky své vědecké práce na vysoké odborné úrovni. Disertaci i celou dosavadní vědeckou činnost ing. Příbylové-Hřibové hodnotím jako významný příspěvek k molekulární patogenezi transplantační nefropatie. Disertace prokazuje předpoklady autorky k samostatné tvořivé vědecké práci a k udělení titulu „Ph.D.“ za jménem.

Dotazy:

- 1) Dotaz k technice RT-PCR: Proč byl jako vnitřní standard zvolen gen pro hypoxantin guanin fosforybosyltransferázu? Byly zkoušeny i jiné housekeeping geny? Pokud ano, s jakými výsledky?
- 2) Dotaz k mechanismu aktivace tubulárních buněk TGF-beta1 diskutovanému na str. 13: Profibrogenní signalizace TGF-beta je zprostředkována TGF-beta receptory a modulována pseudoreceptorem BAMBI. Které buněčné typy v ledvině exprimují TGF-beta receptory a pseudoreceptor BAMBI?
- 3) Dotaz k úloze polymorfismů v genech pro TGF-beta a interleukin 6 na str. 15: TGF-beta a interleukin 6 jsou v graftu exprimovány jak v imunokompetentních buňkách příjemce, tak v řadě buněčných typů štěpu. Genotypizace polymorfismů v genech pro TGF-beta a interleukin 6 z genomové DNA příjemce nepostihuje možný příspěvek polymorfismů v DNA dárce. Vyšetření dárců však nebylo provedeno ani diskutováno. Proč?

V Praze dne 31.12.2007



MUDr. Mgr. Milan Jirsa, CSc.